



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Renale Denervation: Schweizer Erfahrungen im Langzeitverlauf

Sudano, I ; Battegay, E ; Erne, P ; Lüscher, Thomas F

Abstract: Despite great advances in pharmacological and non-pharmacological treatment of patients with arterial hypertension, a significant proportion of patients do not reach the target values suggested by the guidelines. A therapy-resistant hypertension is defined as a blood pressure above the suggested target values despite an antihypertensive therapy with three medications at maximal dosis, including a diuretic. The renal denervation is a new and promising method for the treatment of refractory arterial hypertension. An optimal selection of the patients undergoing a renal denervation is extremely important, and this intervention should be performed in highly specialized centers only.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001885>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-106355>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Sudano, I; Battegay, E; Erne, P; Lüscher, Thomas F (2015). Renale Denervation: Schweizer Erfahrungen im Langzeitverlauf. *Praxis*, 104(1):27-31.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001885>

Renale Denervation: Schweizer Erfahrungen im Langzeitverlauf

Sudano I, Battegay E, Erne P, Lüscher TF

Zusammenfassung

Trotz grosser Fortschritte der pharmakologischen und nicht pharmakologischen Behandlung von Patienten mit arterieller Hypertonie erreicht ein beträchtlicher Anteil der Patienten nicht die Zielwerte der Hypertonieleitlinien. Ist es nicht möglich trotz einer antihypertensiven Therapie mit 3 maximal-dosierten Medikamenten, inklusive eines Diuretikums, den Blutdruck adäquat zu senken, handelt es sich um eine therapierefraktäre arterielle Hypertonie. Die renale Sympathikusdenervation ist ein neues und vielversprechendes Verfahren zur Behandlung einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie. Es ist essentiell die Patienten korrekt zu selektionieren und die Prozedur gemäss Richtlinie nur in spezialisierten Zentren durchzuführen.

Einleitung

Herz-Kreislauf-Krankheiten stellen in der Schweiz weiterhin die häufigste Todesursache dar.[1]

Ein der häufigste Risikofaktor der Herz-Kreislauf-Krankheit und damit für einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall ist der Bluthochdruck. In den westlichen Ländern beträgt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bis zu 25% [2].

Trotz grosser Fortschritte der pharmakologischen und nicht pharmakologischen Behandlung von Patienten mit arterieller Hypertonie erreicht ein beträchtlicher Anteil der Patienten nicht die Zielwerte der Hypertonieleitlinien.[3] Ist es nicht möglich trotz einer antihypertensiven Therapie mit 3 maximal-dosierten Medikamenten, inklusive eines Diuretikums, den Blutdruck adäquat zu senken, handelt es sich um eine *therapierefraktäre arterielle Hypertonie*[4]. Etwa 10-15% der Patienten mit arterieller Hypertonie erfüllen diese Kriterien und besitzen überdurchschnittlich hohe Zielorganschäden und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko[5, 6].

Die Ursachen der therapierefraktären Hypertonie sind vielfältig. Eine sehr wichtige Rolle spielt dabei das sympathische Nervensystem. [7] Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie zeigen eine sehr hohe Aktivität des sympathischen Nervensystems, wobei bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung der Hypertonie

insbesondere die efferente und die afferente sympathische Innervation der Nieren eine wesentliche Rolle spielen. Die Gesamtaktivität des sympathischen Nervensystems wird in bedeutender Weise durch die afferenten Nervenfasern der Nieren reguliert[7]. In den 1950er Jahren hat man bei sehr schwerem Bluthochdruck diese Nerven chirurgisch durchtrennt. Dieser Eingriff hat den Blutdruck und die Mortalität reduziert, war aber mit hohen Nebenwirkungen verbunden und wurde deshalb schnell vergessen, sobald eine medikamentöse Therapie zur Verfügung stand[8]. Ein neues und vielversprechendes Verfahren zur Behandlung solcher therapierefraktärer Hypertoniker stellt die katheterbasierte renale Sympathikusdenervation dar,[7, 9] und bis anhin fokussierte der Einsatz der Sympathikusdenervation exklusiv auf die Behandlung der Therapieresistenz.

Experimentell konnte bereits seit langem gezeigt werden, dass eine Unterbrechung der afferenten Nerven aus den Nieren über eine verminderte Aktivierung der kardiovaskulären Zentren des Hirnstamms zu beeindruckenden Blutdrucksenkungen führen kann[10-13]. Zudem aktivieren efferente sympathische Fasern über Beta-Rezeptoren die Renin-Freisetzung in der Niere, regulieren den Nierenblutfluss und damit die glomeruläre Filtrationsfraktion sowie die Natrium und Wasserausscheidung. Die Aktivierung des efferenten Sympathikus-Nervens führt somit zu einer Verminderung des renalen Blutflusses und in der Folge zu einer Erhöhung des Blutdrucks [12-14] .

Verschiedene Studien haben eine blutdrucksenkende Wirkung der renalen Denervation bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie beschrieben[15-20]. Hingegen wurde vor kurzem über die Resultaten der Symplicity HTN3, erste „Placebo“ kontrollierte Studie der die Wirksamkeit sowie Sicherheit der renale Denervation prüfte, präsentiert [21-23]. An der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie haben über 500 Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie teilgenommen. Die Behandlung erfolgte entweder mittels renaler Denervation oder mit einer Sham-Prozedur, bei der lediglich ein Katheter geschoben wurde, nicht aber eine Verödung erfolgte.

An medikamentöser Therapie war in beiden Gruppen alles erlaubt, was für nötig erachtet wurde. Primärer Effektivitätspunkt von SYMPPLICITY-HTN-3 war ein Unterschied von 5 mmHg im systolischen, in der Arztpraxis gemessenen Blutdruck im Vergleich zu Patienten mit Sham-Intervention sechs Monate nach dem Eingriff.

Dieser Unterschied wurde nicht erreicht, wobei der primäre Sicherheitspunkt

erreicht werden konnte [23].

Diese Studie widerspricht die Resultate der in Europa durchgeführte Studien mit den Symplicity sowie mit den EnligHTN, Vessix and Covidien Kathetern [9]. Es ist klar, dass kaum eine Therapie bei 100% der Patienten wirken kann, und jetzt in einer fundierten Analyse evaluiert werden muss, bei wem dem renale Denervation besonders sinnvoll ist, und bei wem eher nicht. Erste Zwischenresultaten wurde bereits präsentiert (PCR 2014, ESC 2014) und es ist klar, dass die Analyse primär auf das Ansprechen auf die Vormedikation, an die Methoden und spezifische Patientengruppen fokussiert.[24]

Der Symplicity HTN1 verglich Patienten die durch renale Denervation behandelt wurde mit Patienten die medikamentöse Therapie bekommen. Nach 6 Monaten wurde auch die kontroll-Patienten durch renale Denervation behandelt.

Die renale Denervation war mit eine signifikant Reduktion des Blutdruckes assoziiert die bis 3 Jahren dauerte[25]. The Symplicity HTN-2[26] sowie Studie mit andere Denervation-Kathetern zeigten ähnlichen Resultaten.

In die Studie EnligHTN-1[18] aufgenommene Patienten hatten Blutdruckwerte von durchschnittlich 176/96 mmHg und waren arzneimittelresistent, d. h., ihr Blutdruck konnte durch Arzneimittel nicht kontrolliert werden. Nach einem Jahr ergaben die in der Arztpraxis durchgeführten Blutdruckmessungen bei den Patienten, die mit dem EnligHTN-System für renale Denervierung behandelt wurden, eine Senkung des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich 27 mmHg; 80 % der Patienten sprachen auf die Therapie an, das heisst erreichten einer Senkung des Blutdrucks um mindestens 10 mmHg.

Der **REDUCE-HTN** ist eine prospektive, nicht randomisierte, einarmige, multizentrische Studie zur Bewertung des Vessix™-Nieren-Denervationssystems bei Patienten mit resistenter Hypertonie (in der Arztpraxis einen systolischen Blutdruck (SBD) von ≥ 160 mm Hg bei ≥ 3 Hypertonie-senkenden Medikamentenverabreichung mit der maximal verträglichen Dosis). Insgesamt wurden 146 Patienten für die Studie eingeschlossen und in 23 medizinischen Zentren in Europa, Australien und Neuseeland behandelt. 6-Monate nach die renale Denervation ergibt eine signifikante Senkung des Blutdrucks um durchschnittlich 25 mmHg.(Schofer, J et al, PCR 2013 and Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Conference 2013)

Gute Resultate wurden auch bei der erste Erfahrungen aus Schweizer Zentren

bestätigt.[27]

Die Resultaten aus Zürich und Luzern würden am Anfang dieses Jahr publiziert.[28]

38 Patienten (Alter 61.9 ± 13.4 Jahre) mit therapieresistenter arterieller Hypertonie wurden durch renale Denervation behandelt und regelmässig kontrolliert. Bei allen Patienten wurden vor dem Eingriff sowie 1, 3, 6 und 12 Monate danach die Laborwerte und der Blutdruck gemessen und eine 24-Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt. Die Therapie-resistenz wurde gemäss die aktuellen Richtlinien [4] definiert als fehlende adäquate Blutdruckeinstellung trotz 3 blutdrucksenkenden Medikamenten (davon eines ein Diuretikum, sofern toleriert) in optimaler Dosierung. Patienten mit Niereninsuffizienz ($GFR > 45$ ml/min) oder mit anatomischen Kontraindikationen für eine renale Nervenablation (Nierenarteriendurchmesser < 4 mm, doppelt angelegte Nierenarterien, Nierenarterienstenosen, ermittelt mittels abdomineller Magnetresonanztomographie oder Computertomographie und schlussendlich angiographisch) wurden ausgeschlossen. Zur Beurteilung der Nierenarterienanatomie wurden die Kriterien der multizentrischen Studie „Symplicity HTN-2“[29] verwendet, d.h. einzeln angelegte Arteria renalis sinistra und dextra mit einer Mindestlänge von 20 Millimetern (Abgang Aorta bis zur ersten Bifurkation) und einem Durchmesser, der grösser ist als 4 Millimeter.

Ein, 3, 6 und 12 Monate nach der renaler Denervation konnte eine signifikante Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks beobachtet werden (Abbildung 1). Der systolische Blutdruckabfall nach 6 und 12 Monaten betrug (Mittelwert \pm SD) 29.6 ± 18 mmHg und 34.7 ± 23.1 mmHg, respektive. Eine Patienten-basierte Analyse ergab, dass die Nierennervenablation bei 21/23, 15/19, 14/17 der 38 Patienten nach 3, 6 und 12 Monaten eine Senkung des systolischen Blutdrucks von 10 mmHg oder mehr bewirkte. Bei 3 Patienten reduzierte sich der Blutdruck so stark, dass eine Reduktion der antihypertensiven Medikation notwendig wurde. Parallel dazu beobachteten wir eine signifikante Reduktion des 24-Stunden Blutdrucks in den Folgemessungen.[28]

Unsere Daten bestätigen die Sicherheit dieser Eingriff: es gab weder kurz noch langfristige Komplikationen nach der Intervention und es wurden keine relevanten unerwünschten vaskulären, renalen oder kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet. Alle 38 Patienten wurden innert eines Tages nach Hause entlassen. Die

Plasma-Kreatininwerte blieben während der gesamten Beobachtungsdauer unverändert stabil[28]. Eine weitere Analyse bei Patienten die in Zürich behandelt wurden zeigt keine orthostatische Hypotonie bis zu 1 Jahr nach renale Denervation (Sudano et al, oral presentation Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie (SGK), Interlaken 2014).

Die renale Sympathikusdenervation ist ein neues und vielversprechendes Verfahren zur Behandlung einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie. Die Methode ist bei entsprechender Erfahrung relativ einfach durchzuführen. In verschiedenen internationalen Registern und kleineren randomisierten Studien[29-34] konnte eine sehr vielversprechende Blutdrucksenkung erzielt werden. Unsere Studie ist in Einklang mit anderen Untersuchungen[18, 22, 33, 35], welche zeigten, dass bei Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck, die mit mindestens drei oder mehr blutdrucksenkenden Medikamenten erfolglos behandelt wurden, eine renale Denervation zu einer signifikanten Reduktion des Praxis- und des 24h-Blutdrucks führen kann. Die Symplicity HTN-3 Studie ist ein Fingerzeig, vor weiteren, Untersuchungen den richtigen Stellenwerte dieser immer noch neue Therapie sowie die richtigen Selektion-Kriterien zu etablieren [36].

Referenzen

1. Statistik, B.f., *BFS – Todesursachenstatistik*. 2012.
2. Wolf-Maier, K., et al., *Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States*. JAMA, 2003. **289**(18): p. 2363-9.
3. Wolf-Maier, K., et al., *Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States*. Hypertension, 2004. **43**(1): p. 10-7.
4. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2013. **34**(28): p. 2159-219.
5. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
6. Muxfeldt, E.S., F. de Souza, and G.F. Salles, *Resistant hypertension: a practical clinical approach*. J Hum Hypertens, 2013.
7. Lüscher, T.F., et al., *Interventional treatment of essential hypertension: renal sympathetic denervation*, in *The PCR-EAPCI Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine Textbook*, E. Eeckhout, et al., Editors. 2012, Europa Edition.
8. Smithwick, R.H. and J.E. Thompson, *Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases*. J Am Med Assoc, 1953. **152**(16): p. 1501-4.
9. Mahfoud, F., et al., *Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation*. Eur Heart J, 2013.
10. Schlaich, M.P., et al., *Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension*. N Engl J Med, 2009. **361**(9): p. 932-4.
11. Esler, M., et al., *Sympathetic nerve biology in essential hypertension*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2001. **28**(12): p. 986-9.
12. DiBona, G.F., *Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension*. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2002. **11**(2): p. 197-200.
13. DiBona, G.F., *Neural control of the kidney - Past, present, and future*. Hypertension, 2003. **41**(3): p. 621-624.
14. Barajas, L., K. Powers, and P. Wang, *Innervation of the renal cortical tubules: a quantitative study*. Am J Physiol, 1984. **247**(1 Pt 2): p. F50-60.
15. Boehm, M., et al., *One year pooled outcomes following renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension: From the Symplicity HTN-2 trial*. European Heart Journal, 2012. **33**: p. 770-770.
16. Krum, H., et al., *Long-term Follow-up of Catheter-based Renal Denervation For Resistant Hypertension Confirms Durable Blood Pressure Reduction*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(17): p. B3-B3.
17. Schlaich, M.P., et al., *International Expert Consensus Statement: Percutaneous Transluminal Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013.
18. Worthley, S.G., et al., *Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial*. Eur Heart J, 2013.

19. Ukena, C., et al., *Renal denervation in the treatment of hypertension*. Curr Hypertens Rep, 2013. **15**(4): p. 363-9.
20. Schmieder, R.E., et al., *Updated ESH position paper on interventional therapy of resistant hypertension*. EuroIntervention, 2013. **9 Suppl R**: p. R58-66.
21. Kandzari, D.E., et al., *Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial*. Clin Cardiol, 2012. **35**(9): p. 528-35.
22. Bakris, G.L., et al., *Impact of Renal Denervation on 24-hour Ambulatory Blood Pressure: Results from SYMPPLICITY HTN-3*. J Am Coll Cardiol, 2014.
23. Bhatt, D.L., et al., *A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension*. N Engl J Med, 2014. **370**(15): p. 1393-401.
24. Luscher, T.F. and F. Mahfoud, *Renal nerve ablation after SYMPPLICITY HTN-3: confused at the higher level?* Eur Heart J, 2014. **35**(26): p. 1706-11.
25. Krum, H., et al., *Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study*. Lancet, 2014. **383**(9917): p. 622-9.
26. Esler, M., et al., *Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Resistant Hypertension: Two-Year Update from the Symplicity Htn-2 Randomized Controlled Trial*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**(10): p. E1386-E1386.
27. Wuerzner, G., et al., *Transcatheter renal denervation for the treatment of resistant arterial hypertension: the Swiss expert consensus*. Swiss Med Wkly, 2014. **144**: p. w13913.
28. Sudano, I., et al., *Klinische Effekte der katheter-basierten Nierennervenablation bei therapieresistenter Hypertonie*. Cardiovascular Medicine, 2014. **17**(1): p. 8-13.
29. Symplicity, H.T.N.I., et al., *Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2010. **376**(9756): p. 1903-9.
30. Kandzari, D.E., et al., *Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: Rationale and Design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial*. Clinical Cardiology, 2013. **35**(9): p. 528-535.
31. Bombelli, M., et al., *The Pamela study: main findings and perspectives*. Curr Hypertens Rep, 2013. **15**(3): p. 238-43.
32. Bravo, E.L., M.A. Rafey, and J.V. Nally, Jr., *Renal denervation for resistant hypertension*. Am J Kidney Dis, 2009. **54**(5): p. 795-7.
33. Esler, M.D., et al., *Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2010. **376**(9756): p. 1903-9.
34. Symplicity, H.T.N.I., *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months*. Hypertension, 2011. **57**(5): p. 911-7.
35. Mahfoud, F. and M. Bohm, *[Interventional renal sympathetic denervation - a new approach for patients with resistant hypertension]*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. **135**(48): p. 2422-5.
36. Luscher, T.F. and F. Mahfoud, *Renal nerve ablation after SYMPPLICITY HTN-3: confused at the higher level?* Eur Heart J, 2014.

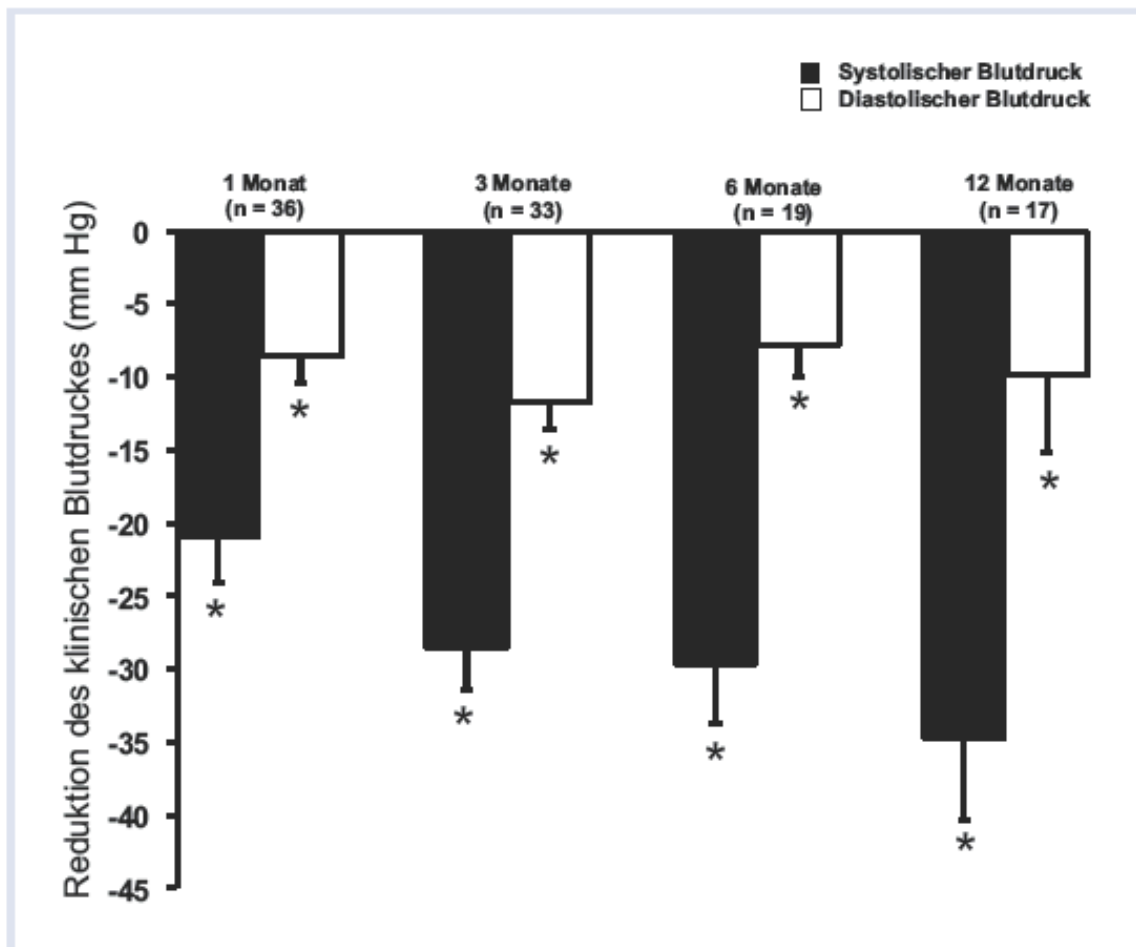


Abbildung 1

Darstellung der Reduktion des klinischen Blutdrucks (mm Hg) nach renaler Denervation.

*= $p < 0,05$ vs. Basale.

= $p < 0.05$ vs Basal als Vorwert